EXTERNAL DRUG COMPOSITION

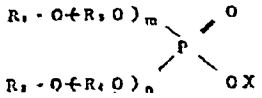
Publication number: JP61091137
Publication date: 1986-05-09
Inventor: HARA KENJI; TAKAHASHI HIROMICHI; KAMIYA TETSURO; TSUJII KAORU
Applicant: KAO CORP
Classification:
- International: *A61K31/66; A61K47/24; C07F9/09;* A61K31/66; A61K47/24; C07F9/00; (IPC1-7): A61K47/00
- European: A61K9/00M3; A61K31/66; A61K47/24; C07F9/09A1
Application number: JP19840213152 19841011
Priority number(s): JP19840213152 19841011

Also published as:
EP0179277 (A1)
US4686211 (A1)
ES8701683 (A)
EP0179277 (B1)

Report a data error here

Abstract of **JP61091137**

PURPOSE:To provide an external drug composition having improved transcutaneous absorptivity of the drug component and high safety, by adding a specific dialkyl phosphate to a drug component. CONSTITUTION:A drug component is mixed with a dialkyl phosphate of formula (R1 and R2 are 6-24C hydrocarbon group; R3 and R4 are 2-6C hydrocarbon group; m and n are 0-20; X is H, alkali metal, ammonium, etc.). The amount of the dialkyl phosphate in the composition is 0.5-30wt%, preferably 1-20%, and the weight ratio of dialkyl phosphate/drug component is preferably 20/1-1/10. Since the absorptivity of the drug component is remarkably improved in the present composition, a sufficient pharmacological effect can be attained at a low concentration of the drug component compared with conventional drug, and accordingly, the side effects of the drug component can be decreased.



Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

⑲日本国特許庁（JP）　⑪特許出願公開

⑫公開特許公報（A）　昭61－91137

⑤1Int.Cl.⁴	識別記号	庁内整理番号	④3公開　昭和61年(1986)5月9日
A 61 K 47/00		6742－4C	

審査請求　未請求　発明の数 1　（全8頁）

⑤4発明の名称　外用薬剤組成物

②1特　願　昭59－213152

②2出　願　昭59(1984)10月11日

⑦2発明者　原　健次　宇都宮市氷室町1022－53

⑦2発明者　高橋　広通　川崎市宮前区宮前町1－9－15

⑦2発明者　神谷　哲朗　栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606－6

⑦2発明者　辻井　薫　宇都宮市氷室町1022－88

⑦1出願人　花王石鹸株式会社　東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

⑦4代理人　弁理士　有賀　三幸　外2名

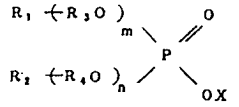
明　細　書

1. 発明の名称

外用薬剤組成物

2. 特許請求の範囲

1. 薬効成分及び一般式(I)



(I)

（式中、R_1、R_2は各々炭素数6～24の炭化水素基をR_3、R_4は各々炭素数2～6の炭化水素基を示し、m、nは各々0～20の数を示す。Xは水素原子あるいはアルカリ金属、アンモニウム、炭素数2若しくは3のアルカノールアンモニウム、炭素数1～4のアルキルアンモニウム、塩基性アミノ酸又はモルホリンの塩を示す）

で表わされるジアルキルリン酸エステルを含有する外用薬剤組成物。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は新規な外用薬剤組成物に関する。

〔従来の技術〕

薬物の投与方法としては従来から経口投与、直腸投与、皮内投与等が通常行われており、中でも経口投与が広く用いられている。しかしながら、経口投与の場合には胃腸障害、食欲不振、嘔吐、腹痛等の副作用を惹起することがあるとともに、その効果を発揮するためには大量の投与が必要である場合が多いことなどの欠点があつた。近年、かかる欠点を解消する目的で、この副作用を低下し、薬理効

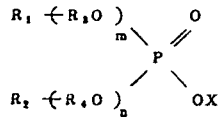
果をより安全に発現することが期待できるものとして経皮投与による外用剤の開発が行われ、製品も上市されている。しかしながら、かかる外用剤における薬効成分の経皮吸収性は未だ不十分な場合も多く、その目的を十分に達成し得ているとは言い難い。すなわち、本来皮膚、中でもその最外層を形成する角質層は体内への物質透過に対する防禦壁としての生理的機能を果たしているものであり、通常の外用剤に使用される基剤単独では配合された薬効成分の十分な経皮吸収は得難い場合が多い。そのため、角質層を通しての薬物の透過性を制御し、薬物の経皮吸収性を高める工夫が必要である。

かかる目的でいわゆる経皮吸収促進剤を基剤に配合しても実用的な薬理効果が得られない場合も多くあり、また吸収促進剤自体が皮膚刺激性を示したり、強力な溶剤としての性質から合成樹脂を腐食して薬剤容器や衣類、装身具などから刺激性物質や感作性物質等を溶出することなどのため一般の適応や使用法が制限されるなど、未だ実用性に問題点が残っているのが現状である。

〔問題点を解決するための手段〕

そこで本発明者は、薬物の経皮吸収性が良好で、かつ皮膚に対して安全性の高い外用薬剤組成物を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、特定のジアルキルリン酸エステルを薬効成分と併用すれば、前記欠点のない優れた外用薬剤組成物が得られることを見い出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、薬効成分及び一般式(I)



(I)

(式中、R_1、R_2は各々炭素数6～24の炭化水素基をR_3、R_4は各々炭素数2～6の炭化水素基を示し、m、nは各々0～20の数を示す。Xは水素原子あるいはアルカリ金属、アンモニウム、炭素数2若しくは3のアルカノールアンモニウム、炭素数1～4のアルキルアンモニウム、塩基性アミノ酸又はモルホリンの塩を示す)

で表わされるジアルキルリン酸エステルを含有する外用薬剤組成物を提供するものである。

剤に配合することが一般に行われている。そのような吸収促進剤としては、ジメチルスルホキサイド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N,N-ジエチル-m-トルアミドなどのアミド化合物；1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オンなどのアザシクロアルカン-2-オン誘導体；あるいはイソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテート、ジエチルセバケート、ジイソプロピルアジペートなどのアルコールとカルボン酸のエステルあるいはクロトニル-N-エチル-o-トルイジンなどが公知である。

〔発明が解決しようとする問題点〕

しかしながらこれら吸収促進剤はその吸収促進効果が未だ十分とは言えず、これを外用

本発明で使用するジアルキルリン酸エステル(I)は塩の状態のものが好ましく、(I)式中のXであるアルカリ金属としてはナトリウム、カリウム、リチウム、ルビジウム、セシウム、フランシウムが、塩を形成する塩基性アミノ酸としては、例えばリジン、アルギニン、ヒスチジン等があげられるが、就中、安定性の点から塩基性アミノ酸塩が好ましい。更に、mとnの和が0～10のものが好ましく、就中、ジデシルリン酸エステルアルギニン塩、ジドデシルリン酸エステルアルギニン塩、ジテトラデシルリン酸エステルアルギニン塩、ジヘキサデシルリン酸エステルアルギニン塩、ジオクタデシルリン酸エステルアルギニン塩、ジエイコシルリン酸エステルアルギニン塩、ジデシルリン酸エステルリジン塩、ジドデシルリン酸エステルリジン塩、ジテトラデシルリン酸エステルリジン塩、ジヘキサデシルリン酸エステルリジン塩、ジオクタデシルリン酸エステルリジン塩、ジエイコシルリン酸エステルリジン塩等のm、nが共に0のものが好ましい。

本発明において使用される薬効成分は、通常の外用剤に使用されるものであれば特に制限されないが、化合物(I)との併用により特にその吸収が促進され薬効が増大するものとしては、例えばアミノ安息香酸エチル、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、サリチル酸メチル、グアイアズレン、グアイアズレンスルホン酸ナトリウム、アルミニウムクロロヒドロキシアラントイネート、ベンダザック、インドメサシン、グリチルレチン酸、グリチルリチン酸、ブフエキサマック、デキストラン、硫酸ナトリウム、クロタミトン、フルフエナム酸ブチル、アラントイン、アロエ末、イクタモール、グリチルリチン酸ジカリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム、β-グリチルレチン酸、ステアリン酸、グリチルレチニル、グリチルレチン酸ステアリル、ヒノキチオール等の鎮痛消炎剤；ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、フルオシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、フルオシノニド、フルオロメソロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、酢酸デキサメタゾン、フルドロキシコルチド、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、吉草酸ジフルコルトロン、プロピオン酸クロベタゾール、アムシノニド、ハルシノニド、吉草酸酢酸プレドニゾロン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン等の副腎皮質ホルモン；エストラジオール、エストロン、エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストール、ヘキセストロール等のホルモン剤；フエノール、レゾルシン、サリチル酸、ヘキサクロロフエン、マーキュロクローム、チメロサール、アクリノール、ヨウ素、塩化

ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ペニシリンV、ベンザペニシリンG、ストレプトマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、塩酸テトラサイクリン、エリスロマイシン、フラジオマイシン、硫酸フラジオマイシン、バシトラシン、塩酸オキシテトラサイクリン、硫酸カナマイシン、カナマイシン、クロロマイセチン、ポリミキシンB、ニトロフラゾン、過マンガン酸カリウム、ホウ酸、ホウ砂、安息香酸、安息香酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、デヒドロ酢酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、イソプロピルメチルフエノール、クレゾール、クロルキシレノール、チモール、パラクロルフエノール、感光素101号、感光素201号、クロラミンT、チアントール、塩化リゾチーム、塩酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン、トリクロロカルバニリド、3-トリフルオルメチル-4,4'-ジクロロカルバニリド、ヘキサクロロフエン等の消毒殺菌剤；塩酸イソチペンジル、ジフエニルイミダゾール、硫酸クレミゾール、ジフエンヒドラミン、ラウリル硫酸ジフエンヒドラミン、マレイン酸クロルフエニラミン等の抗ヒスタミン剤；クリサロビン、ウンデシレン酸、ウンデシレン酸亜鉛、ペンタクロルフエノール、酢酸フエニル水銀、チメロサール、トリコマイシン、トルナフテート、フエニルヨードウンデシノエート、クロトリマゾール、ハロプロジン、パリオチン、ピロールニトリン、シツカニン、ナイスタチン、エキサラミド、シクロピロクス・オラミン、硝酸ミコナゾール、硝酸エコナゾール、硝酸イソコナゾール等の抗真菌剤；レチノール、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール、デヒドロレチノール、エルゴカルシフエロール、dl-α-トコフエロール、酢酸dl-α-トコフエロール、コハク酸dl-α-トコフエロール・カルシウム、ユビキノン、フイトナジオン、メナキノン、メナジオン、チアミン塩酸塩、チアミン硝酸塩、チアミンリン酸塩、リボフラビン、フラビンモノヌクレオチド、リボフラビン酪酸エステル、塩酸ピリドキシン、5'-リン酸ピリドキサール、ジカプリル酸ピリドキシン、ジパルミチン酸ピリドキシン、トリパルミチン酸ピリドキシン、シアノコバラミン、ヒドロキシコバラミン、デオキシアデノシルコバラミン、メチルコバラミン、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコチン酸ベンジル、パントテン酸カルシウム、パントテン酸ナトリウム、パントテニルアルコール、ジカルボエトキシパントテン酸エチルエステル・プロピレングリコール液、アセチルパントテニルエチルエーテル、パントテニルエチルエーテル、ビオチン、葉酸、コリン、イノシトール、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ステアリン酸アスコルビル、パルミチン酸アスコ

ルビル、ジパルミチン酸アスコルビル等のビタミン剤；酸化亜鉛、カラミン、硫酸アルミニウム、酢酸鉛、次硝酸ビスマス、次没食子酸ビスマス、タンニン酸、塩化酸化ジルコニウム、アラントインクロルヒドロキシアルミニウム、アラントインジヒドロキシアルミニウム、アルミニウムヒドロキシクロライド、塩化亜鉛、塩化アルミニウム、塩化第二鉄、カラミン、塩化性臭化アルミニウム、アルミニウムフエノルスルホン酸、アルミニウムナフタリンスルホン酸、乾燥硫酸アルミニウムカリウム、パラフエノールスルホン酸亜鉛等の収斂剤；ウロカニン酸、4-メトキシケイ皮酸-2-エトキシエチル、パラアミノ安息香酸エチル、2-(2-ヒドロキシ-5-メチルフエニル)ベンゾトリアゾール、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾンフエノン等の紫外線吸収剤；エデト酸二ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属イオン封鎖剤；バルビタール、チオペンタール、抱水クロラール、臭化カリウム等の催眠・鎮静剤；クロルプロマジン、レセルピン、クロルジアゼポキシド等の向精神病剤、抗てんかん剤；クロルゾキサゾン、レボドパ等の抗パーキンソン病剤；ジギトキシン、ジゴキシン等の強心剤；塩酸プロカインアミド、塩酸プロプラノール、塩酸リドカイン、塩酸インデノロール等の抗不整脈剤；ジピリダモール、亜硝酸アミル、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド等の抗狭心症剤；レセルピン、硫酸グアネチジン等の抗高血圧剤；イクタモール、モクタール、カンフル、チモール、ジフエンヒドラミン、クロルフエニラミン、塩酸プロメタジン、N-エチル-O-クロトノトルイジン等の鎮痒剤；カンタリス、トウガラシチンキ、イクタモール、テレピン油、次没食子酸ビスマス等の引赤発泡剤；精製硫黄、沈降硫黄、サリチル酸、尿素等の皮膚軟化剤；塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、酢酸アルミニウム、フエノールスルホン酸アルミニウム、過ホウ酸ナトリウム等の発汗防止剤、防臭剤；二硫化セレン、臭化アルキルイソキノリニウム、ジンクピリチオン、ビフエナミン、チアントール、カンタリスチンキ、ショウキョウチンキ、トウガラシチンキ、臭素酸カリウム、臭素酸ナトリウム、塩化カルプロニウム、塩化アセチルコリン、塩化ピロカルピン、ビタミンA油等の頭髪用剤；その他プロスタグランジン類等が挙げられる。

本発明の外用薬剤組成物には、ジアルキルリン酸エステルが0.5～30重量%(以下%で示す)、就中、1～20%となるように、また薬効成分はその効果発現の期待度あるいは薬物の種類により限定はできないが、0.01～20%となるように配合するのが好適である。更に、ジアルキルリン酸エステルと薬効成分は、重量比にしてジアルキルリン酸エステル/薬効成分＝20/1～1/10就中、10/1～1/5の比率で配合するの

が好ましい。

本発明の外用薬剤組成物は、直接肌に適用する剤型、例えば軟膏剤、ローション剤、スプレー剤、リニメント剤、パスタ剤、パップ剤として使用しうるほか、更に皮膚化粧料、毛髪化粧料、食器洗浄剤等に添加して使用することもできる。

本発明の外用薬剤組成物は、これを液剤とする場合には、ジアルキルリン酸エステルと薬効成分を水、水－エタノール等の溶媒に懸濁させ、これに超音波の照射やホモジナイザー等の物理的力を用いて撹拌し、均一溶液とすることにより調製される。超音波を用いた場合、混合液はジアルキルリン酸エステル塩の性質上ベシクル溶液となる。本発明の外用薬剤組成物はゲル若しくは液晶状態であつてもよく、特にベシクル溶液に限定されるものではないが、超音波処理を行なうと外用薬剤組成物の粘度が低下し、使用時の取扱いが容易になり有利である。

〔作用〕

本発明の外用薬剤組成物は、皮膚に対して安全で、かつ薬効成分の高い経皮吸収性を有する組成物である。その作用機序は明らかではないが、組成物中のジアルキルリン酸エステルが薬効成分の吸収促進作用を有するものと推定される。

〔発明の効果〕

本発明の外用薬剤組成物は、後記実施例に示すごとく、その薬効成分の吸収性が著しく改善されたものである。従つて、従来と同等度の薬理効果を得るには、従来よりも低濃度の薬効成分で充分な効果が得られ、併せて薬効成分の副作用も軽減することが可能となつた。

〔実施例〕

次に実施例を挙げて本発明を説明する。

実施例1

ジドデシルリン酸エステルアルギニン塩10g、サリチル酸メチル5gを秤量し、精製水を加えて100gとする。次いでこの混合懸濁物を50℃にて保ち、内容物がゲル状になるまで放置する。さらに、26KHz、100Wの超音波を照射してサリチル酸メチル外用剤を製造する。

実施例2

実施例1のサリチル酸メチル外用剤の経皮吸収性を次の方法により検討した。体重約2.5Kgの雄性白色家兎を背位に固定し、バリカンで腹部を注意深く剃毛し、試料1g（サリチル酸メチル含量50mg）を傷のない皮膚約30cm²に塗布した。塗布後0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、5.0時間に採血を行なつた。血中サリチル酸メチル含量はサリチル酸に変換したのち、高速液体クロマトグラフィーを用いて常法により測定した。なお、対照にはサリチル酸メチル（50mg）及び市販サリチル酸メチル軟膏1g（サリチル酸メチル含量50mg）を用いた。結果を第1図に示す。

第1図より明らかな如く、本発明品で、か

なりのサリチル酸メチルの吸収促進が観察された。

実施例3

ジテトラデシルリン酸エステルアルギニン塩10g、酢酸ヒドロコルチゾン1gを秤量し、精製水を加えて100gとする。次いでこの混合融溜物を50℃のウォーターバス中にて内容物がゲル状になるまで放置する。さらに26KHz、100Wの超音波を照射して酢酸ヒドロコルチゾン外用剤を製造する。

実施例4

実施例3の酢酸ヒドロコルチゾン外用剤の抗炎症効果をラットを用いたカラゲニン浮腫抑制率測定法にて検討した。すなわち、体重約150gのウイスター系雄性ラット(体重150g)(1群10匹)の足蹠にカラゲニン1%生理食塩水溶液を0.1ml注入し、直ちに試料を50mg塗布した。1時間ごとに試料を拭き取り、足容積を測定し、測定後試料を毎回50mg塗布した。結果を第2図に示す。なお対照には、1%酢酸ヒドロコルチゾンを含有する市販ステロイド軟膏を用いた。

実施例5

ジテトラデシルリン酸エステルリジン塩5gにニトログリセリン500mgを加え、これに精製水95gを加えて撹拌すると白濁したゲル状組成物となる。このゲル状組成物を50℃に保ち、20KHz、100Wの超音波を照射して、粘度を低下させニトログリセリン含有外用剤を得る。

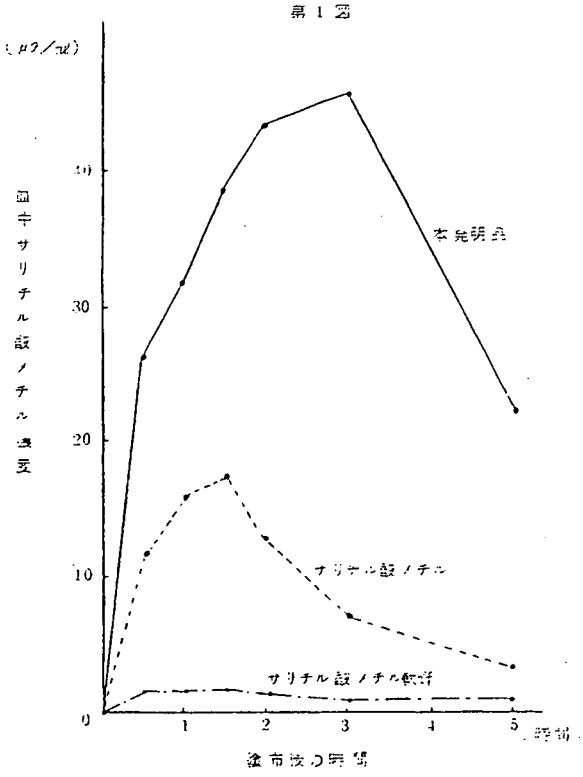
実施例6

ジヘキサデシルリン酸エステルアルギニン酸8gに塩酸リドカイン2gを加え、これに精製水90gを加えて撹拌すると白濁したゲル状組成物となる。このゲル状組成物を50℃に保ち、25KHz、100Wの超音波を照射して粘度を低下させ、塩酸リドカイン含有外用剤を得る。

4. 図面の簡単な説明

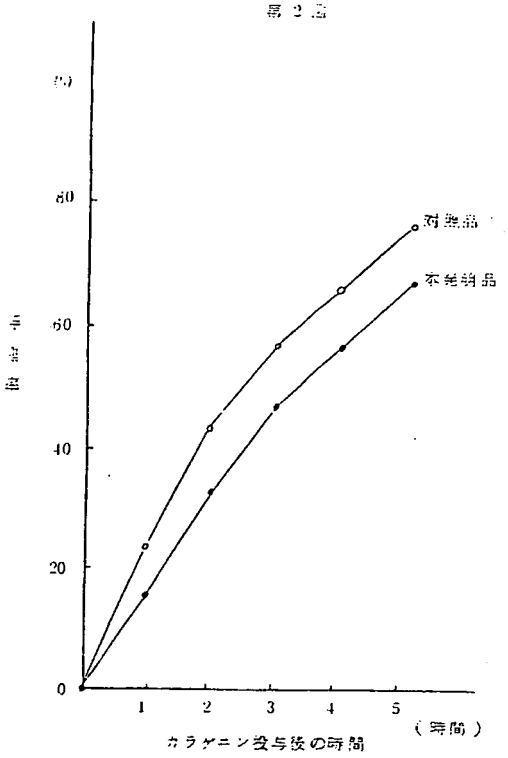
第1図は本発明のサリチル酸メチル外用剤等を家兎の腹部に塗布した場合の血中サリチル酸メチル濃度の経時変化を示す図面、第2図はラットを用いたカラゲニン浮腫抑制試験における浮腫率の経時変化を示す図面である。

第1図



以上

第2図



手続補正書（自発）

昭和60年8月21日

特許庁長官 宇賀道郎殿

1. 事件の表示
昭和59年 特許 願第213152号

2. 発明の名称
外用薬剤組成物

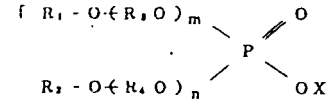
3. 補正をする者
事件との関係 出願人
住所 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号
名称 (091)花王石鹸株式会社
代表者 丸田芳郎

4. 代理人
住所 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号(〒103)
共同ビル 電話(669)0901
氏名 (6870)弁理士 有賀三幸
住所 同上
氏名 (7756)弁理士 高野登志雄
住所 同上
氏名 (8632)弁理士 小野信夫

5. 補正命令の日付
自発

6. 補正の対象
明細書の「特許請求の範囲」および「発明の詳細な説明」の欄

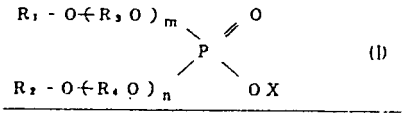
7. 補正の内容
(1) 明細書中、特許請求の範囲を別紙の如く訂正する。
(2) 明細書中、第6頁、第3行、(I)式を次の如く訂正する。

「  (I)

」

特許請求の範囲

1. 薬効成分及び一般式(I)

 (I)

(式中、R_1、R_2は各々炭素数6～24の炭化水素基をR_3、R_4は各々炭素数2～6の炭化水素基を示し、m、nは各々0～20の数を示す。Xは水素原子あるいはアルカリ金属、アンモニウム、炭素数2若しくは3のアルカノールアンモニウム、炭素数1～4のアルキルアンモニウム、塩基性アミノ酸又はモルホリンの塩を示す)

で表わされるジアルキルリン酸エステルを含有する外用薬剤組成物。